

Everolimus und maligne Erkrankungen nach Organtransplantation – klinisches Update*

Maligne Erkrankungen sind eine der Haupttodesursachen nach Transplantation. Studienergebnisse nach Nieren-, Leber- und in geringerem Ausmaß auch nach Herztransplantation weisen darauf hin, dass unter mTOR-Inhibitoren, die neben ihrer immunsuppressiven Wirkung auch über anti-onkogene Eigenschaften verfügen, weniger Tumore auftreten. Daher kann eine Immunsuppression mit Everolimus eine gute Option sein, um das Auftreten von Posttransplantationsmalignomen zu verringern.

Neben der Intensität der Immunsuppression beeinflussen auch klassenspezifische Effekte der Immunsuppressiva das Krebsrisiko nach Transplantation. Während Calcineurin-Inhibitoren (CNI) dosisabhängig dieses Risiko nach Nieren-, Leber- und Herztransplantation erhöhen, zeichnen sich mTOR-Inhibitoren durch verschiedene anti-onkogene Effekte aus. Der mTOR-Pathway spielt eine zentrale Rolle bei vielen Krebsarten: durch Mutationen regulatorischer Gene des mTOR-Pathways wird mTOR verstärkt aktiviert und die Apoptoseresistenz der Zellen steigt. mTOR-Inhibitoren blockieren diesen Signalweg, sodass die zur Bildung maligner Zellen benötigte Apoptosehemmung und Angiogenese unterbrochen wird. Diese Antitumor-Wirkung wurde in (prä)klinischen Studien gegenüber verschiedenen Krebsarten gezeigt. Der mTOR-Inhibitor Everolimus ist außerdem zur Therapie verschiedener Krebserkrankungen zugelassen, so z. B. beim fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und bei neuroendokrinen Tumoren. Da bei Anwendung von Everolimus die CNI-Dosis reduziert werden kann, können transplantierte Patienten sowohl von der anti-onkogenen Wirkung als auch von einer langfristig reduzierten CNI-Exposition profitieren.

* nach Holdaas H, De Simone P, Zuckermann A. Everolimus and Malignancy after Solid Organ Transplantation: A Clinical Update. J Transplant 2016; 2016: 4369574

Nierentransplantation

In 4 randomisierten Studien mit Everolimus nach Nierentransplantation wurden die Raten maligner Erkrankung nach einer Beobachtungszeit von über einem Jahr berichtet. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied. Mit einer limitierten Nachbeobachtungsdauer und Patientenanzahl waren die Studien nicht ausreichend gewichtet, um Unterschiede in der Malignitätsrate zwischen den immunsuppressiven Regimen zu ermitteln. Registerstudien mit längeren Nachbeobachtungszeiten zeigten geringere Raten maligner Erkrankungen bei mTOR-Inhibitor- vs. CNI-Anwendung: Bei 7217 Patienten aus der Zeit von 1997–2009 war das Tumorrisiko unter mTOR-Inhibitoren um 46 % geringer. In einer retrospektiven Serie eines einzelnen Zentrums wurden 25 Patienten nach Diagnose einer malignen Erkrankung (17 Fälle von hellem Hautkrebs [non melanoma skin cancer, NMSC], 8 solide Tumoren) auf eine Everolimus-basierte Immunsuppression umgestellt. Bei einem mittleren Follow-up von 18 Monaten hatten nur 2 Patienten ein Rezidiv. Keine der NMSC rezidivierten, 3 Patienten mit Prostatakarzinom oder Kaposi-Sarkom waren bei der letzten Nachuntersuchung in Remission. Im argentinischen Nierentransplantationsregister wurden 21 Patienten mit malignen Erkrankungen erfasst, die auf Everolimus umgestellt wurden. Keiner dieser Patienten starb an Krebs, entwickelte eine Abstoßung oder beendete frühzeitig die Everolimus-Therapie. Die Anwendung von Everolimus bei Kaposi-Sarkom ist von besonderem Interesse, da bei diesem Tumor VEGF (vascular endothelial growth factor) und andere angiogenetische Signalproteine verstärkt exprimiert werden. mTOR-Inhibitoren inhibieren die Angiogenese sowie die VEGF-Produktion. Daher empfiehlt die KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) bei einem Kaposi-Sarkom neben der Reduktion der Immunsuppression die Einführung eines mTOR-Inhibitors.

Patientenserien belegen auch, dass die Umstellung auf Everolimus nach Diagnose eines NMSC die Rekurrenz dieser Tumoren verhindern kann. So wurden z. B. 11 Patienten nach Exzision eines Plattenepithelkarzinoms der Haut (squamous cell carcinoma, SCC) median 107 Monate nach Transplantation auf Everolimus mit niedrig dosiertem Ciclosporin umgestellt. Nach median 22 Monaten wurden nur 2 SCC-Rezidive beobachtet.

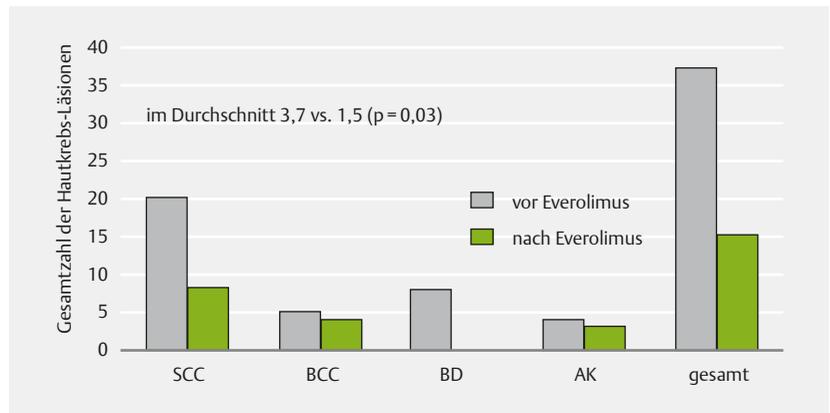
Lebertransplantation

In einer retrospektiven Studie wurde die Inzidenz neuer maligner Erkrankungen von 243 Patienten mit Everolimusbasierter Immunsuppression und 1182 Patienten ohne mTOR-Inhibitor verglichen. Nach median 1740 Tagen lag diese Inzidenz bei 0,2 (Everolimus) vs. 3,4 % (ohne mTOR-Inhibitor). Eine Immunsuppression ohne Everolimus war ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Malignitäten. Die Ergebnisse nach Einführung einer Immunsuppression mit Everolimus wurden auch in weiteren kleineren Patientenkohorten retrospektiv analysiert. Bei 10 Patienten mit maligner Erkrankung nach Transplantation (3 Kaposi-Sarkome, 2 Fälle von Lungenkrebs, 1 Rezidiv eines hepatozellulären Karzinoms [HCC], 1 HCC-bedingte Lungenmetastase, 1 diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und 2 Fälle von Hautkrebs), die mit Everolimus behandelt wurden, war die Überlebensrate nach median 12,7 Monaten besser als in einer historischen Kontrollgruppe (n = 14) mit ähnlichen Krebserkrankungen ohne Everolimus: nach einem Jahr 90 vs. 29 %, nach 2 Jahren 72 vs. 14 % (p = 0,008). In einer größeren Kohorte von 83 transplantierten Patienten mit de novo soliden Tumoren nach Transplantation wurden 38 Patienten auf Everolimus umgestellt, die übrigen behielten ihre CNI-Standardtherapie bei. Das 5-Jahres-Überleben war signifikant höher unter Everolimus (p = 0,003), wobei in

dieser Studie der Effekt bei Patienten mit metastasierter Erkrankung auftrat. In einer weiteren Auswertung hatten 143 Patienten, die Everolimus nach der Diagnose einer malignen Erkrankung erhielten, ein 3-Jahres-Überleben von 71,1 %. Ein systematischer Review von 42 klinischen Studien mit 3666 wegen eines HCC lebertransplantierten Patienten zeigte eine signifikant geringere HCC-Rezidivrate unter einem mTOR-Inhibitor als unter CNI-Standardtherapie: 8 vs. 13,8 % ($p < 0,001$). In verschiedenen Studien, teilweise mit geringer Patientenzahl, und einer retrospektiven Analyse war die HCC-Rekurrenzrate unter einer Everolimus-Therapie numerisch geringer als unter einer CNI-Therapie. Insgesamt gesehen könnte eine Everolimus-basierte Immunsuppression eine Option sein, um das Risiko einer HCC-Rekurrenz nach Lebertransplantation zu reduzieren.

Herztransplantation

In einer Analyse von 381 Patienten des Heidelberger Transplantationszentrums aus der Zeit von 1989–2014 entwickelten innerhalb von durchschnittlich 9,7 Jahren 34,1 % der Patienten eine maligne Erkrankung, davon am häufigsten einen Hauttumor (15,2 %). Patienten mit einem mTOR-Inhibitor hatten eine signifikant geringere Inzidenz an Hauttumoren ($p = 0,020$) und eine signifikant geringere Mortalität ($p < 0,001$) durch sonstige maligne Erkrankungen (ohne Hautkrebs). Weitere Beobachtungsstudien und Fallberichte sprechen dafür, dass Everolimus die Rate von Hautkrebsrezidiven verringert. So wurde z. B. bei 10 Patienten mit rezidivierenden Hauttumoren, die initial Ciclosporin erhielten, Everolimus in das immunsuppressive Regime aufgenommen. Innerhalb von durchschnittlich 28 Monaten nach der



► **Abb. 1** Zahl der Hautkrebs-Läsionen in den 28 Monaten vor dem Ansetzen von Everolimus unter Ciclosporin-basierter Therapie und in einer mittleren Beobachtungszeit von 28 Monaten unter Everolimus-basierter Therapie. SCC = Plattenepithelkarzinom, BCC = Basalzellkarzinom, BD = Morbus Bowen, AK = aktinische Keratose.

ersten Everolimus-Gabe bildeten sich signifikant weniger Hauttumoren als in den 28 Monaten vor Therapiebeginn (► **Abb. 1**).

Risiko-Nutzen-Abwägung

Neben dem durch eine Everolimus-basierte Immunsuppression verringerten Tumorrisiko sind Wirksamkeit und Sicherheit der Immunsuppression für den transplantierten Patienten essenziell. Verschiedene randomisierte Studien mit Everolimus in Kombination mit reduziertem CNI bei Nieren-, Leber- und Herztransplantation haben eine vergleichbare immunsuppressive Wirksamkeit wie mit einer CNI-Standardtherapie gezeigt, wobei Patienten mit hohem immunologischem Risiko in den Studien generell nicht eingeschlossen wurden. Nebenwirkungen wie Dyslipidämie, Proteinurie und aphtöse Stomatitis treten i. d. R. in milder Form auf und sind bei entsprechendem Monitoring und Einhalten der Zielspiegel i. d. R. gut beherrschbar.

Fazit

Everolimus ist eine vielversprechende Option, um die Last der malignen Erkrankungen nach Organtransplantationen zu verringern. So kann Everolimus insbesondere bei einem Kaposi-Sarkom, dem ersten Auftreten von Hautkrebs sowie nach Lebertransplantation aufgrund von HCC einen Nutzen haben. In vielen Transplantationszentren wird Everolimus bei Diagnose einer malignen Erkrankung nach Nierentransplantation eingeführt. Ähnliche Erwägungen spielen auch nach Transplantation anderer Organe eine Rolle. Weiterreichende Empfehlungen sind erst auf einer erweiterten Datenbasis möglich. Da prospektive, randomisierte klinische Studien mit der erforderlichen Power und langen Laufzeit schwierig durchführbar sind, ist die Datenlage limitiert und es muss in Zukunft wahrscheinlich auch auf „indirect evidence“ mit Hochrisikogruppen oder Metaanalysen zurückgegriffen werden.